

ANNÉE 1937

N°

573

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JOOSS (Eliane-Melpomène)

Née le 23 Janvier 1909, à Paris

LA PROTÉOSE D'ORIEL CHEZ L'ENFANT

dans les accidents sériques et les dermatoses allergiques

Service du Docteur Robert CLÉMENT

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JOOSS (Eliane-Melpomène)

Née le 23 Janvier 1909, à Paris

LA PROTÉOSE D'ORIEL CHEZ L'ENFANT

dans les accidents sériques et les dermatoses allergiques

Service du Docteur Robert CLÉMENT

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
B. AMI.	} Clinique médicale	BASSET.
LAJOUANINE.		BROCQ.
AUBERTIN.		CADENAT.
MAULÉ.		GATELLIER.
CHABROL.		HEITZ-BOYER.
CHIRAY.		MOURE.
DONZELOT.		QUENU.
DUVOIR.		SCHWARTZ.
LIAN.		VELTER.
PASTEUR-VALLERY- RADOT.		
SEZARY.		
MM.	} Clinique obstétricale.	
ECALLE		
GUENIOT.		
LE LORIER.		
LEVY-SOLAL.		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

En faible témoignage de mon affection et de mon immense reconnaissance pour leurs sacrifices.

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Lœper

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HOPITAUX

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

*Témoignage de notre profond
respect.*

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Robert CLEMENT

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a inspiré ce travail.
En témoignage de profonde re-
connaissance et de remercie-
ments pour les conseils qu'il
nous a toujours prodigués.*

A Monsieur le Docteur Maurice LEVY

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE DES HOPITAUX DE PARIS
MÉDECIN ASSISTANT A L'HOPITAL SAINT-LOUIS

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre gratitude pour l'intérêt
qu'il a porté à notre travail.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Aussi bien dans le domaine de la pathogénie que dans le domaine thérapeutique, les maladies dites allergiques telles que : asthme, urticaire, eczéma et de nombreuses dermatoses ont de tout temps suscité des recherches dont le chapitre est loin d'être clos.

Parmi celles de ces dernières années, notre attention a particulièrement été retenue par les travaux d'Oriel et Barber. En 1930 Oriel s'attacha à extraire des urines des sujets atteints de ces diverses maladies allergiques, une substance qu'il dénomma substance P; substance douée de propriétés antigéniques et susceptible d'être utilisée, soit dans un but diagnostique, soit dans un but thérapeutique.

Sur les conseils de notre Maître M. le Docteur Robert Clément, que nous prions de bien vouloir accepter notre reconnaissance respectueuse pour son aide bienveillante, nous avons entrepris, très objectivement, l'étude des travaux d'Oriel d'une part, et d'autre part de ceux qui sont venus confirmer ou au contraire infirmer ses théories; nous avons voulu faire le point de la question et nous avons en outre tenté

nous-mêmes quelques essais thérapeutiques, dont nous allons rapporter ici les résultats.

Après avoir fait l'historique de la question aussi simplement que possible, nous exposerons les principales méthodes d'extraction de la substance P, les travaux concernant la constitution chimique, les propriétés biologiques et thérapeutiques de la protéose d'Oriel avec les différentes opinions des auteurs qui ont étudié la question.

Nous terminerons par l'exposé de quelques observations, que notre Maître M. le Docteur Robert Clément a eu l'obligeance de mettre à notre disposition. Nous n'avons, en le faisant, nullement l'intention d'appuyer ou de critiquer les diverses théories connues, mais simplement d'exposer les résultats obtenus dans le service.

HISTORIQUE. — DEFINITION

Nous avons dit que c'est en 1930 qu'Oriel publia ses recherches sur les propriétés antigéniques d'une substance extraite de l'urine des malades allergiques. Il semble qu'il ait alors suivi une voie, que dès 1929, Jausion en France avait entrevu en préconisant chez de tels malades l'auto-ourothérapie.

En 1914, MM. Lœper et Tonnet ont découvert dans les urines, une substance précipitable par l'alcool et qui présente peut-être certaines analogies avec la substance d'Oriel.

Ses théories qui en Angleterre ont soulevé de vives controverses (*The Lancet*, Freeman, Munro, Brown, etc...) sont peut-être à rapprocher de celles des Endogènes d'Henry.

De même, le passage d'anticorps dans les urines de sujets sensibilisés, mis en évidence en 1931 par M. Pasteur Valléry Radot, semble bien s'apparenter à la même idée.

C'est en étudiant les maladies d'origine allergique qu'Oriel en 1930 fut amené à extraire de l'urine de ses malades une substance qu'il a appelé « Substance

P ». Celle-ci n'existe qu'aux moments des paroxysmes symptomatiques : c'est un produit azoté complexe appartenant au groupe des protéoses.

Si cette substance n'est pas bien définie chimiquement, elle est douée de propriétés biologiques bien définies. Elle a la valeur d'un antigène, de plus, cet antigène est spécifique, et ses propriétés antigéniques n'existent qu'au moment des paroxysmes au cours de ces états allergiques.

Les propriétés biologiques de la « Substance P » ont amené Oriol a des essais thérapeutiques, d'une part pour établir la nature allergique de certaines maladies, d'autre part pour démontrer l'action de cette substance comme agent de désensibilisation spécifique.

Après la découverte de la Substance P par Oriol et Barber qui publièrent le résultat de leurs recherches dans « *the Lancet* » de 1928 à 1933, de nombreux travaux de contrôle furent entrepris en Angleterre et en Amérique, citons ceux de :

W. Darley Whitehead. (*Annales internationales de Médecine*, sept. 1932). Burgess. de Bristol qui a publié trois articles dans le *British Medical Journal*, 1932-1933. de Perceval, Murray (Lyon), Stewart (*British Medical Journal*, janv. 1932), de Wyeoman, Miller, Rutherford (*The Lancet*), de L. Mills et G. Martin en Amérique (*Tr. Sect. Ophta.*, 1932).

Tous ces auteurs confirment la réalité des tests cutanés, concluent à la spécificité de la substance P et

obtiennent des résultats thérapeutiques satisfaisants quoique moins bons que ceux d'Oriel.

Mais la substance P. a déclenché de vives controverses qui furent portées à la Société Royale de Médecine et publiées dans *The Lancet*.

Freeman nie toute spécificité et toute qualité thérapeutique de la substance P. de même que Bruce Pearson, Alfred Brown, Munro. Le Professeur Strom Van Leuveen reconnaît une certaine valeur à la protéose d'Oriel, mais très restreinte.

Les adversaires d'Oriel admettent tous l'existence de la protéose, mais ils ne sont pas d'accord sur la spécificité et les qualités thérapeutiques.

En France, c'est l'Ecole lyonnaise qui s'est surtout occupée de la question.

M. le Professeur Savy, M. le professeur Gate et ses élèves : M. Thiers et M. Guilleret ont repris les travaux d'Oriel. Ils croient à la spécificité et ont obtenu de bons résultats thérapeutiques qui ont été exposés dans la thèse de Charpy. MM. Saby et Raymond ont publié aussi leurs résultats favorables.

METHODE D'EXTRACTION

Diverses méthodes d'extraction de la substance P de l'urine ont été employées :

I. — MÉTHODE D'ORIEL

Oriel : pour extraire la substance P part du principe que cette substance est soluble dans l'éther en milieu acide d'où elle peut être précipitée par l'alcool. Oriel a progressivement perfectionné sa technique; voici la dernière :

Les urines sont recueillies au moment du paroxysme allergique; s'il n'y a pas de paroxysme au cours de l'état allergique, on recueille l'urine des 24 heures en présence d'un antiseptique : le chloroforme.

Il prend 400 cm³ de ces urines auxquelles il ajoute de l'acide sulfurique au 1/4, jusqu'à acidification contrôlée par le virage au bleu d'un papier au rouge Congo. A cette urine acidifiée, mise dans une ampoule à décantation, il ajoute environ 100 cm³ d'éther.

Au repos, le liquide se sépare en 2 couches.

La partie supérieure étherée est traitée par l'alcool à 95° jusqu'à précipitation complète. Après centrifugation le précipité est mis en suspension dans 8 cm³ environ d'eau distillée. Nouvelle centrifugation, puis décantation. Le précipité ainsi obtenu est dissous dans une solution de soude décinormale. La solution obtenue est additionnée de solution d'Evans préparée de la façon suivante :

PO ⁴ KH ²	3,63 grammes	
PO ⁴ Na ²	14,32	—
Na Cl	50	—
Eau distillée Q. S. pour 1.000 cm ³		

} PH = 4,7

100 cm³ de cette solution mélangée à 100 cm³ d'une solution de phénol à 4 % et complétée avec de l'eau distillée.

Oriel vérifie la stérilité de la culture et fait des solutions de concentration allant de 1/10.000 à 1/1.000.000.

II. — MÉTHODE THIERS

Etudiant à son tour la substance P; M. Thiers de Lyon remarqua que cette substance contrairement à ce qu'avait écrit Oriel, n'est pas entièrement soluble dans l'éther et se trouve en partie contenue dans le dépôt mucilagineux formé dans l'extrait étheré et décanté dans la méthode d'Oriel.

Il en déduit donc une méthode d'extraction diffé-

rente, qu'il expose à la réunion de dermatologie de Lyon (séance du 29 juin 1933).

« Dans nos recherches sur la substance P. d'Oriel, nous avons été amené à modifier la technique suivie par l'auteur.

« Comme Oriel l'a indiqué, il est absolument nécessaire de faire porter l'extraction au moment du début du paroxysme pathologique : sur ce point nous avons exactement suivi la règle formulée par l'auteur.

« Le principe de l'extraction décrite par Oriel est que la substance est soluble en milieu acide dans l'éther, d'où elle peut être précipitée par l'alcool. En réalité, Oriel n'a pas vu certains points particuliers :

1° Si on fait évaporer l'éther ayant servi à l'extraction, il reste un résidu aqueux, acide, coloré par le pigment de l'urine et c'est ce résidu qui contient la substance à extraire.

2° L'éther ayant servi à l'extraction contient du mucus, on peut, par centrifugation, le séparer en deux couches : couche supérieure éthérée, ne contenant pas d'eau après évaporation, couche inférieure riche en mucus et contenant l'eau acide où se trouve dissoute la substance P. Autrement dit, la substance P suit l'eau et le mucus dans l'extraction par l'éther.

3° On peut se débarrasser d'une partie du mucus par évaporation de l'éther à l'air libre et à la température du laboratoire, celui-ci forme une pellicule brunâtre facile à éliminer par filtration ou centrifugation.

4° On peut augmenter considérablement le volume du précipité par l'alcool en se mettant au pH correspond au début de la teinte rose de la phénolphthaléine.

Le principe de notre méthode d'extraction est le suivant : extraction par l'éther en milieu acide, évaporation de l'éther à la température du laboratoire, précipitation de la substance par l'alcool ou pH rose de la phénolphthaléine.

a) Un volume V d'urine est acidifié par quelques gouttes d'acide sulfurique pur jusqu'à ce que le papier au Rouge Congo vire au bleu. On le secoue violemment avec un volume environ $v/3$ ou $v/2$ d'éther et on laisse reposer environ une demi-heure dans une grosse ampoule à décantation. Le volume d'éther n'a pas besoin d'être exactement mesuré.

b) On obtient un liquide inférieur formé par l'urine acide et une couche supérieure étherée et visqueuse, d'aspect colloïdal.

Cette couche peut être homogène; dans d'autre cas, elle se subdivise en deux couches, dont la supérieure est la plus visqueuse, parfois enfin, à l'intérieur d'une couche étherée uniforme, se congloèrent de gros flocons; dans ce dernier cas les quantités de Substance P seront plus réduites. Cette émulsion étherée acide peut être très stable, mais souvent, en deux ou trois heures la substance visqueuse floccule et se rassemble en une couche irrégulière et mince, à la surface de séparation de l'éther et de l'urine. Il faut évi-

ter cette floculation; dans ce cas également, le rendement peut être nul ou très faible, aussi faut-il ne pas laisser s'écouler plus d'une heure avant d'isoler la couche supérieure de l'urine acide. Dans tous les cas, c'est la couche supérieure éthérée (unique ou subdivisée en deux parties) qu'il faut recueillir dans sa totalité.

c) On fait passer la totalité de la couche éthérée (éther, mucus, urine, acide) dans une capsule de porcelaine; on laisse l'éther s'évaporer complètement, à l'abri de la poussière, soit à la température du laboratoire, soit dans une étuve réglée à 50°. On obtient un liquide jaune, acide, trouble, contenant des placards brunâtres et friables, formés probablement par du mucus, on les élimine par centrifugation de façon à obtenir un liquide coloré, mais limpide.

d) On précipite le volume N de liquide ainsi obtenu par un volume 5N d'alcool à 95°. A ce moment, on ajoute une goutte de phénolphthaléine, puis on verse goutte à goutte de la lessive de soude, de façon que, si on mettait une goutte de plus, le liquide serait franchement rose (il est facile de constater que, tant que le milieu est acide, l'addition d'une goutte de soude provoque un flocculat abondant). On favorise parfois la précipitation en frottant la paroi du vase avec une baguette de verre.

e) Après environ dix minutes, on filtre sur papier filtre ordinaire, monté sur Büchner et fiole à vide, le liquide précédent. Le précipité reste sur le filtre et on le lave à l'alcool à 95°, jusqu'à neutralité.

f) On fait sécher à l'étuve à 37°, la substance blanche ou légèrement jaune qui tapisse le filtre.

g) On la met en solution dans environ 30 centimètres cubes d'eau distillée, alcalinisée par une goutte de soude décinormale. On obtient une solution jaune, louche et un peu mousseuse et un important résidu. On élimine ce résidu et ce louche par centrifugation.

On précipite le liquide jaune et limpide surnageant, alcalin, par 5 ou 6 fois son volume d'alcool à 95° et on obtient ou bien un précipité se ressemblant facilement ou bien un liquide laiteux, d'aspect colloïdal. On vérifie que le pH est toujours alcalin; on recueille le précipité soit par filtration, soit par centrifugation. On le lave à l'alcool et sèche à l'étuve à 37°.

h) On obtient une poudre entièrement soluble dans une solution de composition :

PO' KH ⁺	3 gr. 63
PO' Na ⁺	14 gr. 31
Na Cl	50 gr.
Eau	1000 cm ³

On prépare une dilution (à 1/100, 1/1000 ou 1/10.000, suivant les cas) que l'on répartit en ampoules de 1 cm³ que l'on stérilisera par tyndalisation. »

Secondairement M. Thiers s'est servi de l'eau distillée pour faire les dilutions de substance P.

Cette méthode présente d'après Thiers l'avantage sur celle d'Oriel, de permettre l'obtention d'un produit d'aspect toujours propre et avec lequel les réactions cutanées violentes tendent à disparaître, sans que les effets thérapeutiques soient diminués.

III. — MÉTHODE DE SABY ET RAYMOND

Ces auteurs emploient la technique de Thiers, mais au cinquième temps, à cause de la lenteur de la filtration, ils centrifugent et recueillent par décantation le précipité qui est repris par l'alcool et centrifugé à nouveau dans un tube préalablement taré. L'alcool est centrifugé à nouveau dans un tube préalablement taré. L'alcool une fois rejeté, le tube est mis à sécher à l'étuve : après dessication, une pesée donne le poids du précipité, par différence. Ils ajoutent 99 fois ce poids de solution tampon et ils ont une solution au millième qu'ils répartissent en ampoules et qu'ils tyndallisent.

IV. — A PARTIR DE LA BILE.

Pour extraire des autres liquides organiques que l'urine, la substance P, on ne peut employer les méthodes précédentes.

Thiers propose une méthode permettant d'extraire de la bile un corps jouissant des propriétés biologiques de la Substance P.

Récolte de la bile. — La bile est recueillie moins d'une heure avant le dosage par tubage duodénal, chez un sujet dont on aura provoqué le paroxysme clinique allergique, en lui administrant soit l'antigène connu, soit un repas mal supporté.

EXTRACTION.

Principe. — La substance P est soluble dans quatre fois son volume d'alcool en présence d'acide trichloracétique et elle précipite dans ces conditions dès qu'on est à un pH alcalin.

Technique. — 1° Soit un volume V de bile : on le traite par 4V d'alcool à 95° et 1V d'acide trichloracétique en solution à 20 pour 100. Après centrifugation, un liquide coloré, mais limpide, surnage le précipité obtenu.

2° En présence de phénolphtaléine, on ajoute de la lessive de soude jusqu'à alcalinité, le précipité floconneux formé est recueilli. On le lave à l'alcool et on le sèche à l'étuve.

3° Le précipité est remis en solution, dans la soude décinormale, et le résidu insoluble est éliminé.

4° Le liquide coloré et limpide obtenu est traité par un volume quintuple d'alcool à 95°; le précipité formé est une poudre blanche entièrement soluble dans l'eau distillée ou le sérum artificiel et présente les propriétés biologiques de la Substance P.

CAUSES D'ERREUR

Dans le cas de colibacillurie, il est préférable de renoncer à la méthode, les protéines microbiennes étant susceptibles, comme l'a montré Oriol, de fausser les réactions.

Thiers signale que la présence d'albumine dans les urines empêche l'extraction de la Substance d'Oriel par les méthodes précédentes.

NATURE CHIMIQUE DE LA SUBSTANCE P

Les divers auteurs qui ont étudié la substance P. ne sont pas d'accord sur la nature chimique de la « protéose » d'Oriel.

Oriel considère la Substance P. comme une protéose ou un mélange de protéoses, c'est-à-dire un polypeptide complexe plus compliqué que les peptones, plus simple que les albumines.

D'abord qu'est-ce qu'une protéose ?

On désigne sous le nom de protéoses ou albumoses le premier terme des produits d'hydrolyse des substances protéines, tous ces corps non congulables par la chaleur précipitent en milieu légèrement acide par addition de sulfate d'ammonium ou de zinc.

On divise les albumoses en primaires et secondaires par précipitation fractionnée au moyen du sulfate d'ammonium ou de l'acétate de cuivre.

Les peptones sont des corps qui ont acquis un certain caractère acide mais qui ne précipitent pas avec les sels mentionnés ci-dessus, quelque soit la réaction acide, alcaline, ou neutre du milieu.

On réunit sous le nom de polypeptides : les peptones et les albumoses.

« En réalité, il y a des peptones qui sont bien plus proches des protéines complexes que certains corps classés comme albumoses. Le poids moléculaire de tous ces corps n'est pas connu et pourtant il formerait la seule base pour une classification. » (Paul THOMAS. *Manuel de Biochimie*).

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

La substance P. est une poudre blanche amorphe, jaune, dès qu'elle est hydratée. Elle est thermolabile.

Elle n'est pas congelable par la chaleur (donc, ce n'est pas une albumine). Elle donne la réaction du biuret (donc, ce n'est pas un acide aminé).

Elle donne la réaction de Millon (qui montre l'existence de tryptophane ou d'un groupe phénylé).

Elle donne la réaction xanthoprotéique (donc présence d'un groupe phénylé).

Elle donne la réaction de Mollisch (qui montre la présence d'un groupe hydrocarboné).

Elle est précipitée par le sulfate d'ammoniaque à saturation (réaction des albumoses).

Elle est précipitée par les sels des métaux lourds (acétate de plomb) et par l'alcool.

Etant donné ses réactions de précipitation la Substance P. se classe dans les albumoses ou protéoses. C'est une deutero protéose ou protéose secondaire.

MM. Savy et Thiers ont obtenu avec leur méthode d'extraction un produit plus dégradé qu'ils considè-

rent comme n'étant certainement pas une protéose et probablement pas une peptone.

D'après ces auteurs les termes les plus adéquats pour désigner la Substance P. seraient ceux « d'allergène » ou « réactogène » urinaire ou biliaire.

M. Thiers croit que la substance P contient l'antigène spécifiquement actif adsorbé à des composés albuminoïde dont la désintégration peut être poussée plus ou moins loin.

Oriel a cherché à analyser ce complexe azoté. Il a montré que dans sa molécule entraient, des acides monoaminés, des acides diamminés (arginine, histidine, lysine, etc..) un radical phosphoré et un sucre.

Quelle est la place de la Substance P. dans la nomenclature de chimie biologique ?

Nous nous rapportons aux décisions adoptées par la Commission internationale de Réforme de la Nomenclature de Chimie biologique pour la définition des protides que nous citons textuellement.

« Le terme « protide » désigne le groupe de substances qui comprend les acides aminés et les composés qui donnent, par hydrolyse, un ou plusieurs de ces acides aminés (Cambridge 1923). Le nom de « protéïdes » est proposé pour désigner des protides donnant, par hydrolyse complète des amino acides accompagnés ou non d'autres substances.

Le terme de « peptides » (proposé autrefois par Emile Fischer) est réservé aux protides formés par l'union de plusieurs molécules d'acides aminés, et dans lesquels la liaison a lieu par perte d'une mo-

lécule d'eau, entre un groupe aminé d'une molécule et un groupement carboxylé appartenant à la molécule suivante.

Les protéides sont divisés en holoprotéides et en **hétéroprotéides**.

Les holoprotéides sont les protéides qui donnent par hydrolyse, uniquement des amino acides et de l'ammoniaque. On pourrait les diviser en sous groupe, suivant les propositions anglo-américaines.

a) Protamines; b) Histones (le nom d'histonines est proposé pour se conformer aux décisions de la Commission de Réforme de la Nomenclature de Chimie organique); c) Albumines; d) Globulines; e) Gluténines; f) Gliadines; g) Scléroprotéines; h) Kératines.

Les hétéroprotéides sont les protéides qui donnent par hydrolyse, des amino acides, accompagnés d'autres substances non protidiques. On pourrait de même les diviser en sous groupes.

a) Nucléoprotéides; b) Mucoprotéides; c) Chromoprotéides; d) Phosphoprotéides. (Varsovie 1927). (*Bulletin de la Société de Chimie biologique*, déc. 1936).

Nous pouvons conclure que d'après la nomenclature de chimie biologique la substance P est un phosphoprotéide.

Les phosphoprotéides se rattachant au sous-groupe des hétéroprotéides; les hétéro-protéides faisant partie eux-mêmes des protéides.

PROPRIETES BIOLOGIQUES-

La substance P. est caractérisée essentiellement par ses propriétés biologiques.

Oriel a montré que la Substance P. avait la valeur d'un antigène, que cet antigène était spécifique et que ses propriétés antigéniques n'existaient que pendant la crise allergique.

1° *C'est un antigène.*

La protéose d'Oriel introduite dans l'organisme se comporte, en effet, comme un antigène c'est-à-dire qu'elle en modifie la réaction vis-à-vis d'elle-même créant ainsi l'état d'allergie.

Pour montrer la valeur antigénique de sa protéose Oriel s'appuie sur deux ordres d'expériences.

D'une part. Tests cutanés, intradermo-réaction et cuti-réaction positives chez un malade allergique faites avec une dilution de la Substance P, extraite de ses urines.

D'autre part. Réaction de Praunitz Kustner positive faite avec la dilution de la Substance P.

Oriel a expérimenté d'abord chez des malades pré-

sentant des dermatoses allergiques (prurigo simplex, dermatite herpétiforme, urticaire), il fait des intradermo-réactions avec la propre substance extraite de l'urine du malade. Les intradermo-réactions sont positives dans la majorité des cas, elles se traduisent par une papule urticarienne d'apparition plus ou moins rapide.

Chez les sujets normaux on trouve souvent une réaction à l'éther, mais dans ces cas, les tests cutanés faits avec la substance P. de ces sujets sont négatifs.

ÉPREUVE DE PRAUNITZ KUSTNER

Oriel fait l'expérience suivante dans un cas de maladie de sérum (donc maladie allergique à antigène connu).

1°) Il extrait la protéose des urines de son malade, ainsi qu'une certaine quantité de sérum;

2°) Sur les bras d'un sujet sain il injecte en 2 points différents : 0,1 de sérum du malade; 24 heures après sur l'un de ces points, il injecte 0,025 d'une dilution à 1/100000 de la protéose du malade, il obtient ainsi une réaction urticarienne et inflammatoire qui n'existe pas à l'autre point.

Pour montrer la spécificité, en un troisième point il pratique une intra-dermo avec 0,025 d'une solution à 1/1000.000 de la protéose d'un malade atteint de prurigo, réaction qui demeure négative.

Cette réaction est toujours positive pour Oriol. Au bout de 24 heures, il persiste une papule urticarienne au seul point où s'est formé la réaction antigène-anticorps, aux autres points il y a seulement la trace de la piqure. Il en conclue donc que la substance trouvée dans les états allergiques est bien l'antigène.

2°) *Cet antigène est spécifique.*

Oriol pour montrer la spécificité de la Substance P s'appuie :

D'une part, sur les expériences précédentes.

D'autre part, sur le fait que l'injection de la protéose déclenche une réaction focale reproduisant les manifestations même de la maladie allergique, par exemple, l'injection de sa protéose chez un asthmatique peut déclencher une crise d'asthme, une poussée d'urticaire chez un urticarien; enfin sur l'épreuve de Dale.

Chez un malade allergique on fait une prise de sang, on sépare le sérum et on extrait de ses urines la protéose. Avec ce sérum, on sensibilise un cobaye, au bout de 24 heures, on sacrifie l'animal et on isole l'utérus dans du liquide de Ringer. Si on ajoute quelques centimètres cubes d'une dilution de la Substance P. extraite, on obtient des contractions de l'utérus.

Si on fait la même expérience sur un utérus non sensibilisé on n'obtient pas de contractions par addition de protéose. Donc, la substance P. est un antigène spécifique.

De plus, pour Oriel ce ne serait pas seulement une spécificité individuelle, mais une spécificité de groupe morbide : un sujet allergique réagit à l'injection de sa propre protéose ou à l'injection de la protéose d'un malade sensibilisé au même antigène, mais non à la protéose d'un sujet atteint d'une sensibilisation différente; par exemple, la protéose d'un asthmatique provoquerait des réactions chez un autre asthmatique et non chez un sujet atteint d'urticaire.

Les auteurs anglais ne sont pas d'accord sur les qualités biologiques de la substance P. Freeman, Brown, Munro et Storm Van Leuwen, nient toute spécificité à la substance.

Ils obtiennent la protéose aussi souvent chez les sujets normaux que chez les malades allergiques.

Ils n'ont presque jamais de cuti-réactions ou d'intra-dermo-réactions positives chez leurs malades allergiques.

Les rares réactions positives qu'ils ont obtenues sont tout à fait comparables à celles que provoquent l'injection d'histamine et par conséquent non spécifiques.

L'épreuve de Dale est positive, car l'histamine provoque une contraction des muscles lisses et en particulier de l'utérus.

La protéose ne donnerait une réaction positive qu'autant qu'elle contiendrait de l'histamine.

Mais la réaction provoquée par l'histamine (triade de Lewis) est d'apparition rapide et ne dure que quelques heures, tandis que la réaction de sensibilisation

provoquée par la substance P est d'apparition plus tardive et dure plus longtemps; les réactions de sensibilisation devant être « lues » au bout de 24 à 48 heures.

3°) Le pouvoir antigénique de la substance P n'existe que pendant les paroxysmes de l'allergie.

Chez les sujets normaux on trouve souvent la Substance P, mais les tests cutanés sont négatifs. Ceci explique les résultats erronés que l'on obtient si les urines n'ont pas été recueillies au moment des paroxysmes allergiques.

Non seulement les substances actives sont éliminées au début de la crise, mais encore elles précèdent cette crise.

La quantité de substance P extraite chez un malade est indépendant de son pouvoir antigénique.

Oriel s'inspirant des travaux de Manwaring considère la Substance P comme un antigène dégradé ou secondaire.

Un antigène introduit dans un organisme y provoque l'apparition d'anticorps spécifiques, il en résulte un état de sensibilisation. L'antigène étant introduit une deuxième fois dans cet organisme sensibilisé provoque au niveau du foie la formation d'un antigène secondaire ou dégradé. Cet antigène secondaire agissant à son tour sur les différents tissus de l'organisme y provoque les manifestations allergiques, par exemple au niveau des bronches (crise d'asthme) de

la peau (urticaire). Lorsque cet antigène est en excès, il passe dans les urines ou on le retrouve : c'est la protéose d'Oriel.

Les auteurs lyonnais acceptent l'hypothèse d'Oriel et considèrent avec lui la Substance P comme un antigène secondaire.

M. Thiers l'a aussi décelée dans la bile, dans les exsudats cutanés et bronchiques.

REACTIONS PROVOQUEES PAR LA SUBSTANCE P.

La substance P. introduite dans l'organisme par voie intra-dermique ou sous-cutanée peut provoquer des réactions diverses.

- d'une part, des réactions cutanées;
- d'autre part, des réactions d'ordre général.

RÉACTIONS CUTANÉES

Les réactions cutanées ont été constatées par Oriel. Chez la plupart des malades allergiques il obtient une intra-dermo-réaction positive avec une dilution de leur propre protéose, dans les dermatoses, presque toujours réponses positives, dans l'asthme allergique, il obtient 83 % de réactions positives.

Il constate cette réaction cutanée dans les heures qui suivent l'injection.

L'injection de protéose provenant d'un malade allergique faite à un sujet normal ne provoque pas de réaction cutanée. L'injection d'une substance P d'un sujet normal faite à un malade allergique n'en donne pas non plus.

Pour M. Thiers « l'injection intradermique d'une solution de 1/100^e de substance P dans le sérum physiologique peut provoquer la formation d'un nodule rouge, parfois douloureux, de dimensions ordinairement réduites, qu'on constate 24 heures après l'injection et qui dure souvent deux à trois jours. »

« De plus, la répétition de l'injection entraîne la disparition rapide de ces réactions, habituellement vers la troisième injection, enfin nous avons vu réapparaître parfois l'érythème et l'induration de la première intra-dermo-réaction le lendemain du jour où nous avons pratiqué la deuxième ». (*Gazette Médicale de France*, 18 déc. 1935).

Alors qu'Oriel obtient presque toujours des intra-dermo-réactions positives chez ses malades, les auteurs lyonnais notent au contraire la rareté des réponses positives; ils obtiennent 25 % seulement de réactions positives, mais constatent que, malgré une réponse négative, une substance P peut agir efficacement et donner un bon résultat thérapeutique. Une réaction cutanée positive permet d'espérer une amélioration rapide par les injections de protéose.

Ils admettent « comme une règle à peu près absolue qu'une substance active appliquée chez un sujet allergique va déclencher toute une série de réactions. »

MM. Saby et Raymond notent qu'ils ont obtenu des tests cutanés positifs chez leurs malades.

MM. Wyeoman, Miller et Rutherford ont obtenu 50 % de tests cutanés positifs.

MM. Roger et Clément Simon ont obtenu 16 % de tests cutanés positifs et 5 % de douteux.

Mais tous les auteurs qui ont étudié l'action thérapeutique de la substance P sont d'accord : les réactions cutanées négatives ne sont pas une contradiction au traitement.

RÉACTIONS GÉNÉRALES

Oriel s'est peu attaché à l'étude de ces réactions, il a toutefois noté l'exacerbation des crises d'asthme et des poussées articulaires chez des psoriasiques par de trop fortes doses.

MM. Savy et Thiers les ont étudiées tout particulièrement et ils relatent une série d'observations, dans le journal de Médecine de Lyon du 20 avril 1936.

Ces réactions peuvent se manifester dès la première intra-dermo-réaction, soit quand on augmente les doses soit quand on s'adresse à la voie cutanée, et alors même que l'intra-dermo-réaction est négative.

Très fréquemment dans la minute qui suit l'injection intra-dermique de protéose, le malade présente un état de malaise avec lassitude générale, il est angoissé, se plaint de vertiges, parfois de nausées. Souvent, on note la rougeur ou la pâleur du visage, quelquefois des douleurs dans les membres et des coliques.

Mais ce malaise est de courte durée, généralement il dure une ou deux minutes, jamais plus de dix.

Quelquefois ces phénomènes ne surviennent que deux ou trois heures après l'injection.

Généralement ce malaise disparaît rapidement par la répétition des injections et au plus tard à la cinquième intra-dermo-réaction.

Les autres réactions sont beaucoup moins fréquentes.

Le grand choc est exceptionnel, il est souvent impressionnant, parfois grave. Il est toujours causé par une erreur dans la conduite du traitement, soit dû à des doses trop fortes, soit dû à la voie d'introduction (injection sous cutanée ou intraveineuse).

Sezary en 1931, dans un cas de purpura rhumatoïde après intra-dermo et épidermo-réaction positives a fait une injection intraveineuse de 0,50 d'une solution à 1/100.000^e qui a provoqué un choc violent et une poussée purpurique.

MM. Savy et Thiers relatent trois observations où il y a eu choc.

Les réactions focales sont relativement plus fréquentes. C'est l'exacerbation des symptômes présentés par le malade, surtout fréquentes dans les dermatoses prurigineuses à la suite d'une injection intra-dermique de substance P : réveil du prurit chez un urticarien, poussée congestive chez un eczémateux, crise d'asthme chez un malade asthmatique, exagération des migraines ou des douleurs hépatiques..

Chez un malade de M. Savy (obs. IX) qui présentait sous l'influence de l'aurothérapie, une dermatite eczématoïdiforme grave très prurigineuse, compliquée

d'hydrosadénite; l'intradermoréaction à la crisalbine s'est montrée positive. L'intra-dermo-réaction à la substance d'Oriel fut négative, mais exagéra le prurit l'hydrosadénite et réveilla l'intra-dermo-réaction à la crisalbine.

Dans certains cas, on constate sous l'influence de la protéose, le réveil de troubles anciens présentés par le malade que MM. Savy et Thiers nomment le « rappel morbide ». Dans l'observation VI, ils relatent l'histoire d'une malade ancienne urticarienne qui souffre de violentes migraines, l'intra-dermo-réaction à la substance P est positive et entraîne une poussée migraineuse et de l'urticaire.

D'autre fois, au contraire, la Substance P amène la disparition brutale des symptômes présentés par la malade alors qu'apparaît un nouveau syndrome, c'est la « métastase morbide ».

Généralement, ces réactions générales vont en s'atténuant rapidement au cours du traitement; toutefois MM. Savy et Thiers ont noté sous le nom « d'allergie inéducable », certains cas (en particulier dans l'eczéma et dans la maladie de Duhring-Broq) où, malgré la répétition des injections, l'emploi de doses infinitésimales (du 1/100.000 au 1/1.000.000) on se heurte toujours à une réaction focale et on n'arrive pas à désensibiliser le malade.

Pour ces auteurs, l'existence et l'intensité de ces réactions générales dépendent de trois facteurs : l'état morbide antérieur, la voie d'introduction et la posologie.

Les accidents graves sont dûs aux trop fortes doses. La voie intra-veineuse est nettement la plus dangereuse, ensuite vient la voie sous cutanée; c'est par la voie intradermique que l'on risque le moins d'accidents. Mais surtout, la susceptibilité individuelle de chaque malade semble jouer le plus grand rôle.

Les réactions générales sont indépendantes de l'efficacité du traitement, toutefois MM. Savy et Thiers pensent volontiers que les meilleurs résultats thérapeutiques obtenus, le seraient chez les malades qui ont réagi nettement à l'injection de la substance P.

INTERET PRATIQUE DE LA SUBSTANCE P

Les divers auteurs qui ont étudié la substance d'Oriel ont eu pour but, en recherchant cette substance, d'obtenir un produit pouvant être utilisé soit au point de vue du diagnostic, soit dans un but thérapeutique.

A la suite de toutes les recherches sur les propriétés antigéniques de la substance P, les résultats obtenus prouvant sa spécificité comme antigène, amenèrent son emploi dans un but diagnostic. En effet, les réactions cutanées n'étant positives que dans le cas de sujet allergique et uniquement avec sa protéose, font, que lorsque l'on constate ces réactions le diagnostic d'état allergique se trouve confirmé même lorsqu'on ignore l'antigène auquel est sensibilisé le malade; mais la constatation de tests cutanés négatifs ne permet pas d'éliminer l'origine allergique d'une maladie, car il fut démontré que ces réactions pouvaient être négatives dans certains cas.

Le diagnostic d'état allergique étant posé, à permit à Oriel d'entrevoir une méthode de désensibilisation spécifique : c'est-à-dire de faire disparaître l'état d'hypersensibilité du malade vis à vis de l'antigène nocif, en injectant la substance P, autrement dit l'antigène, à doses infinitésimales et progressivement croissantes.

UTILISATION AU POINT DE VUE DU DIAGNOSTIC DES ETATS ALLERGIQUES

Les propriétés antigéniques de la substance P font, que chez les sujets allergiques, les réactions cutanées positives à l'aide de la substance P prennent une véritable valeur diagnostic.

En partant de cette idée, nous avons essayé nous-mêmes d'établir aussi nettement que possible le diagnostic d'état allergique chez des enfants atteints d'angines diphtériques et traités par le sérum anti-diphtérique, et nous avons essayé de voir si par le dosage quotidien de la substance P émise dans les urines de ces malades, il était possible de prévoir la survenue d'accidents sériques.

L'étude des observations ci-dessous permet de conclure qu'en réalité la dose de substance P émise quotidiennement est indépendante de l'apparition ou non d'accidents sériques, bien que dans l'ensemble les chiffres de protéose d'Oriel soient souvent plus élevés chez les sujets ayant fait des accidents sériques que chez les autres.

OBSERVATION n° 1

(Angine diphtérique commune bénigne).

Paulette F..., 5 ans, est entrée à l'hôpital le 10 février 1936, pour une angine à fausses membranes. L'ensemencement montre des bacilles diphtériques moyens et courts. On injecte le 19-2-1936, 40.000 unités de sérum antidiphtérique concentré. On recueille les urines et on extrait :

le 19-2-36 av. l'inj. de sérum	11 cgr.	4 % de sub. P	
le 20-2-36 ap. — — —	19 cgr.	3 — —	—
le 21-2-36	48 cgr.	1 — —	—
le 22-2-36	12 cgr.	3 — —	—
le 23-2-36 l'urine altérée ne permet pas le dosage de la substance P.			
le 24-2-36	11 cgr.	6 — —	—
le 25-2-36	11 cgr.	— — —	—
le 26-2-36	14 cgr.	— — —	—
le 27-2-36	23 cgr.	7 — —	—

L'enfant n'a pas fait d'accidents sérieux.

OBSERVATION n° 2

(Angine diphtérique grave).

Georges B..., 8 ans est entré à l'hôpital le 25 septembre 1935, pour une angine à fausses membranes avec grosses adénopathies bilatérales sous maxillaires, une température à 40°5 et un très mauvais état général. Le prélèvement montre des bacilles diphtériques moyens. Le 25 septembre on injecte 20.000 unités de sérum antidiphtérique, les 26, 27, 28 septembre on injecte chaque jour : 40.000 unités de sérum. La température revient

à la normale progressivement au bout de trois jours. On recueille les urines et on extrait :

le 27-2-35	18 cgr.	% de sub. P	
le 28-9-35	20 cgr.	2 —	—
le 29-9-35	20 cgr.	2 —	—
le 30-9-35	23 cgr.	8 —	—
le 1-10-35	14 cgr.	—	—
le 3-10-35	12 cgr.	3 —	—
le 5-10-35	11 cgr.	—	—

L'enfant est sorti le 6-10-35 sans avoir fait d'accidents sériques. Nous avons fait un nouvel examen des urines pour extraire la substance P.

le 26-10-35	0,00
-------------------	------

OBSERVATION n° 3

(Angine diphtérique commune bénigne).

Andrée H..., 10 ans, est entrée à l'hôpital le 23 février 1936, pour une angine à fausses membranes avec une température à 40°. L'ensemencement montre des bacilles diphtériques longs et moyens. On injecte 50.000 unités de sérum antidiphtérique le 23-2-36 et 30.000 unités le lendemain. La température retombe à 38° le 24 dans la soirée, puis oscille entre 37° et 38° les jours suivants.

On recueille les urines, on extrait la substance P, on trouve :

le 23-2-36 av. l'inj. de sérum	50 cgr.	6 % de sub. P	
le 24-2-36	33 cgr.	6 —	—
le 25-2-36	42 cgr.	6 —	—
le 26-2-36	35 cgr.	4 —	—
le 27-2-36	33 cgr.	3 —	—

le 28-2-36	31 cgr.	—	—
le 29-2-36	28 cgr.	1	—

L'enfant n'a pas fait d'accidents sériques.

OBSERVATION n° 4

(Angine diphtérique commune)

Robert C., 8 ans, est entré à l'hôpital le 22 août 1935 pour une angine à fausses membranes avec grosses adénopathies sous maxillaires et une température à 40°. L'ensemencement montre des bacilles diphtériques courts et moyens. On injecte le 22 : 50.000 unités, le 23 : 50.000 unités, le 24 : 40.000 unités de sérum anti-diphtérique concentré. L'enfant fait trois clochers de température à 39°8, 39°7, 39°2 les 22, 24 et 26 août, puis la température est retombée aux environs de la normale le 29-8-35.

Des urines recueillies, on extrait :

le 23-8-35	50 cgr.	5 %	de sub. P.
le 24-8-35	19 cgr.	5	—
le 26-8-35	17 cgr.	1	—
le 27-8-35	15 cgr.	—	—
le 29-8-36	9 cgr.	5	—
le 31-8-35	1 cgr.	5	—
le 2-9-35	0 cgr.	0	—

L'enfant n'a pas fait d'accident sérique.

OBSERVATION n° 5

(Angine diphtérique maligne)

Paul C., 11 ans 1/2, est hospitalisé le 9 mars 1936, pour une angine diphtérique grave avec un très mauvais état général. Le faciès est vultueux avec coryza érodant

les narines et la lèvre supérieure, le cou d'aspect proconsulaire, l'haleine très fétide. L'examen de la gorge montre des fausses membranes verdâtres sanieuses débordant largement les amygdales. Température : 38°5, pouls : 96. L'ensemencement montre des bacilles diphtériques moyens. On injecte le 9-3-36 : 80.000 unités de sérum antidiphtérique, le lendemain : 60.000 et 40.000 unités le troisième jour.

En même temps on donne de la strychnine : 6 mmgr. le premier jour, 15 mgr., le deuxième jour, 28 mgr., le troisième jour, puis on augmente chaque jour de 2 mgr. jusqu'à la dose de 48 mgr. malgré le traitement on constate une paralysie du voile du palais le 14 mars et une paralysie oculaire le 15 mars. Ce même jour c'est-à-dire six jours après le début du traitement, l'enfant fait une éruption sérique. De plus, dès l'entrée on avait noté quelques extra-systoles et malgré un traitement par l'ouabaine l'enfant fait une défaillance cardiaque avec bruit de galop. Enfin, urée sanguine à 1 gr. 8 0/00 le 11 mars, s'élève le 14 mars à 5 gr. 49 0/00, puis oscille entre 6 gr. et 6 gr. 30 jusqu'au 25 mars, date à laquelle l'enfant est décédé. Des urines recueillies on extrait la substance P :

le 10-3-36	31 egr.	7 de sub. P
le 11-3-36	66 egr.	— —
le 12-3-36	45 egr.	— —
le 13-3-36	quantité insuffisante d'urine	
le 14-3-36	30 egr.	— —
le 15-3-36	16 egr.	1 jour de l'éruption sérique.
le 16-3-36	15 egr.	2 —

OBSERVATION n° 6

(Angine diphtérique commune).

Jacqueline B..., 5 ans, est hospitalisée pour une angine à fausses membranes le 10 mars 1936. L'ensemencement montre des bacilles diphtériques moyens et courts. On injecte 40.000 unités de sérum antidiphtérique concentré le 10-3-36.

Des urines recueillies, on extrait la substance P :

le 10-3-36 av. l'inj. de sérum	45 cgr.	5 %	de sub. P
le 11-3-36	60 cgr.	5	— —
le 12-3-36	63 cgr.	—	— —
le 13-3-36	53 cgr.	6	— —
le 14-3-36	13 cgr.	2	— —
le 15-3-36	23 cgr.	5	— —
le 16-3-36	21 cgr.	—	— —
le 17-3-36	19 cgr.	4	— —
le 18-3-36	14 cgr.	—	— —

L'enfant a fait une éruption sérique le 15-3-36.

OBSERVATION n° 7

(Angine diphtérique commune.)

Robert B..., 2 ans 1/2 est entré à l'hôpital le 10 mars 1936 pour une angine à fausses membranes avec volumineuses adénopathies sous-maxillaires bilatérales et une température à 39°5. L'ensemencement montre des bacilles diphtériques moyens. On injecte 40.000 unités de sérum antidiphtérique le 10 mars, 20.000 unités, le 11 mars, et 20.000 unités le 12 mars. La température retombe aux environs de 37° dès le 12 mars. On extrait la substance P des urines :

le 10-3-36	64 cgr.	% de sub. P	
le 11-3-36	21 cgr.	9 —	—
le 12-3-36	22 cgr.	—	—
le 13-3-36	quantité insuffi. d'urine.		
le 14-3-36	23 cgr.	5 —	—
le 15-3-36	8 cgr.	4 —	—
le 16-3-36	15 cgr.	—	—
le 17-3-36	27 cgr.	5 —	—
le 18-3-36	18 cgr.	1 —	—
le 19-3-36	22 cgr.	8 —	—
le 20-3-36	20 cgr.	—	—
le 21-3-36	17 cgr.	1 —	—
le 22-3-36	14 cgr.	—	—

L'enfant a fait une éruption sérique le 19-3-36.

OBSERVATION n° 8

Thérèse S..., 12 ans, est hospitalisée le 14 août 1935 pour une angine à fausses membranes. L'ensemencement montre des bacilles diphtériques longs et moyens. On injecte le 1^{er} août : 30.000 unités de **sérum anti-diphtérique**, les deux jours suivants 10.000 unités. La température oscille entre 38° et 38°5 les trois premiers jours, puis se maintient en dessous de 38° les jours suivants, ne revenant à la normale qu'un mois plus tard, l'enfant faisant de l'infection chronique du rhino pharynx. On recueille les urines et on extrait la substance d'Oriel :

le 4-8-35	24 cgr.	% de sub. P	
le 5-8-35	22 cgr.	7 —	—
le 6-8-35	20 cgr.	5 —	—
le 7-8-35	17 cgr.	5 —	—
le 8-8-35	15 cgr.		

le 9-8-35	14 cgr. 4	—	—
le 10-8-35	25 cgr.	—	—
le 11-8-35	34 cgr. 1	—	—
le 14-8-35	49 cgr.	—	—
le 16-8-35	37 cgr. 15	—	—
le 19-8-35	14 cgr. 5	—	—
le 21-8-35	12 cgr. 8	—	—
le 24-8-35	2 cgr. 7	—	—

Dans la soirée du 9-8-35 l'enfant commence son éruption sérique celle-ci atteint son maxima le 14-8-35 et a complètement disparue le 18-8-35. Dès le début des accidents, l'enfant a pris chaque jour : 1 gr. 50 d'antipyrine.

RESULTATS

Nous constatons à l'examen de ces observations, que sur huit cas d'angines diphthériques, quatre seulement ont fait des accidents sériques, à la suite des injections de sérum antidiphthérique.

Par ailleurs, aucun de ces huit enfants n'avaient reçu de sérum antérieurement, ni n'étaient vaccinés contre la diphthérie.

Nous voyons que d'après la quantité de substance P extraite des urines, il est impossible de prévoir, si l'enfant fera ou non des accidents sériques.

Nous constatons seulement, que chez tous nos malades, la quantité de substance d'Oriel augmente après l'injection de sérum, pour redescendre ensuite progressivement, sans qu'il y ait de différence apprécia-

ble entre les malades qui ont fait des accidents sérieux et ceux qui n'en ont pas fait; toutefois nous remarquons que la quantité de substance P émise dans les urines des malades qui ont fait des accidents sérieux est plus considérable, mais cependant les différences ne sont pas assez importantes pour que l'on puisse y attacher une valeur absolue.

EMPLOI THERAPEUTIQUE

RÉSULTATS OBTENUS PAR LES DIVERS AUTEURS

Oriel et Barber ont obtenu de très beaux résultats thérapeutiques dans les dermatoses allergiques, puis dans l'asthme.

Dans les dermatoses allergiques :

Sur 19 malades présentant de l'urticaire chronique ou de l'œdème de Quincke : 16 guérisons. Sur 13 malades atteints de prurigo : 9 guérisons. Sur 9 cas de maladie de Durhring-Brocq : 9 guérisons. Dans le psoriasis : échec complet. Dans le prurigo diathésique de Besnier : 5 guérisons sur 14 cas.

Dans l'asthme, Oriel et Barber distinguent les cas d'asthme allergique et d'asthme non allergique.

Sur 44 cas d'asthme allergique. Ils ont obtenu 10 guérisons (25 %), 20 améliorations importantes (46 %), 10 améliorations (23 %), 4 échecs (10 %).

Sur 26 cas d'asthme non allergique, ils ont obtenu : 2 guérisons (8 %), 10 améliorations (38 %) et 14 échecs (54 %).

En résumé, dans les dermatoses allergiques : 87 %

de résultats favorables dont 70 % de guérisons absolues. Dans l'asthme 74 % de résultats favorables et 17 % de guérisons absolues.

Darley et Whiteheard employèrent la protéose d'Oriel dans le rhume des foins, sur 12 cas traités : 6 guérisons absolues et 6 guérisons partielles.

Burgess a obtenu des résultats cliniques satisfaisants; sur 26 cas d'eczémas et d'urticaires chroniques : 35 % de guérisons, 38 % d'améliorations et 27 % d'échecs.

Wycoman, Miller, Rutherford ont relaté dans *The Lancet* leurs résultats thérapeutiques favorables.

En Amérique, G. Martin et Mills rapportèrent les beaux résultats obtenus dans l'allergie oculaire en employant la protéose d'Oriel à des taux de dilutions élevés en injections intra-dermiques.

En France, les auteurs lyonnais MM. Savy, Thiers, Gate, Guilleret et Charpy ont publié les très bons résultats thérapeutiques qu'ils ont obtenus. Ils ont traités de nombreux malades allergiques avec la substance P, cette méthode leur donne de meilleurs résultats que les procédés de désensibilisation habituellement employés et surtout ils se sont attachés tout particulièrement au traitement des malades rebelles aux thérapeutiques usuelles.

Dans les dermatoses, ils constatent que : les prurits essentiels sont très améliorés; sur 3 cas d'érythèmes polymorphes : 3 guérisons; les eczémas réagissent d'autant plus favorablement au traitement qu'ils s'accompagnent de symptômes d'insuffisance hépati-

que avec association de migraine, d'urticaire et de réaction d'intolérance alimentaire. Ils citent un cas de rhume des foins évoluant depuis 16 ans, qui guéri très rapidement par la protéose d'Oriel, mais qui provoqua une réaction focale et quelques vertiges. Dans les migraines : guérisons très fréquentes ou améliorations considérables.

Dans le syndrome d'insuffisance hépatique rebelle, d'ordre fonctionnel, le traitement par la protéose d'Oriel donne de bons résultats dans les formes pures et dans les « crises de foie » décrites par Paviot. Mais, dès que se surajoutent à ce syndrome des lésions des voies biliaires, les résultats sont médiocres ou nuls.

Enfin, dans la maladie du sérum, ils n'ont pas d'observations, mais ils ont montré (Congrès du rhumatisme d'Aix-les-Bains et Congrès de dermatologie 1934) que la substance P « constitue une arme particulièrement importante de désensibilisation médicamenteuse permettant à la fois de vérifier la nature allergique des accidents et de traiter leurs manifestations. »

En résumé, ils ont obtenu 42 % de guérisons : 36,1 % d'améliorations importantes et 21,2 % d'échecs.

Ils concluent que, si la méthode d'Oriel peut servir comme moyen de désensibilisation spécifique, le malade fournissant lui-même son antigène, elle ne modifie pas le terrain spécial sur lequel éclatent les accidents allergiques, c'est-à-dire que malgré un traite-

ment prolongé la substance P n'influence pas l'aptitude anormale du sujet à se sensibiliser.

Les récidives sont possibles, mais la reprise du traitement les combat efficacement.

MM. Saby et Raymond ont étudié l'action de la proctéose dans les manifestations rhumatismales salicylo-résistantes (dont l'étiologie et la pathogénie sont obscures) et ils ont obtenu des résultats satisfaisants, mais la méthode d'Oriel ne leur donne pas de meilleurs résultats que les autres méthodes de désensibilisation.

Les résultats thérapeutiques ne sont pas toujours définitifs. Les rechutes sont possibles.

MM. Rogers et Clément Simon ont obtenu 16 % de guérisons, 16 % d'améliorations notables, 11 % d'améliorations légères, et 57 % d'échecs.

MM. Sendrail et Riboulet rapportent à la Société de Médecine de Toulouse (Mars 1936) les résultats obtenus avec la substance P dans un certain nombre d'états allergiques; ils sont dans l'ensemble plutôt décevants. Ils signalent, toutefois, quelques améliorations légères et même des cas de rémissions prolongés.

TRAITEMENT DES ETATS ALLERGIQUES PAR LA SUBSTANCE P

TECHNIQUE. — POSOLOGIE

Oriel commence par faire une série de cuti et d'intra-dermo-réactions pour tâter la susceptibilité de son malade, avec des dilutions de concentrations de plus en plus fortes : 1/10.000 de protéose.

Quand il a obtenu une réponse positive, il injecte une solution dix fois moins concentrée par voie sous-cutanée à raison d'une injection par semaine en augmentant progressivement la dose jusqu'à ce qu'il obtienne une réaction générale de l'organisme. Si les intra-dermo-réactions sont négatives, il ne poursuit pas le traitement.

Après les recherches d'Oriel et Barber, les divers auteurs qui ont étudié la substance P, ont essayé diverses voies d'introduction.

La voie digestive qui fut essayée par M. Thiers n'a pas semblé donner de résultats thérapeutiques et provoqua des réactions focales.

Sesary, en 1931, essaya la voie intraveineuse, elle

donna des chocs violents. Elle ne doit pas être utilisée, elle est dangereuse.

La voie sous-cutanée ne doit être employée que prudemment car même après une intra-dermo négative, une injection sous cutanée a pu provoquer des réactions générales violentes et même des chocs, comme dans l'observation 1 que nous rapportent MM. Saby et Thiers dans le *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1936.

La voie intra-dermique est la mieux supportée et la plus employée car avec elle les accidents sont rares.

Mais surtout, dans un traitement par la substance P, il faut tenir compte des « sensibilisations tissulaires » électives. Cette question a été beaucoup étudiée, tant à l'étranger qu'en France (Sésary).

Le malade peut avoir une sensibilisation exclusive, soit épidermique, soit cutanée, soit humorale, d'où la nécessité de faire une épidermo, une cuti et une intra-dermo-réactions pour déterminer cette sensibilisation.

Les auteurs lyonnais emploient ces trois recherches comme guide pour désensibiliser leur malade. « Il faut apporter l'antigène au contact du tissu exclusivement sensibilisé, traiter les sensibilisations épidermiques sous la forme d'un pansement antigénique. Utiliser la voie intra-dermique ou sous-cutanée pour les sensibilisations respectivement dermique et humorale. » (Gate, Thiers, Cuilleret et Charpy).

Leurs méthodes consistent à faire des tests cutanés,

épidermo, cuti, intra-dermo-réactions, pour tâter la susceptibilité de leur malade, avec des dilutions très étendues : $1/10.000$, $1/100.000$ et même $1/1.000.000$ de la substance P extraite suivant la technique de M. Thiers.

Même si les réactions cutanées sont négatives, ils poursuivent le traitement, d'abord par voie intra-dermique à raison d'une injection tous les deux jours avec une dose initiale de $1/20$ de cmc. En l'augmentant de $1/20$ chaque fois, ils arrivent ainsi à $3/20$ et alors seulement, ils passent à la voie sous cutanée en commençant par $1/10$ de cmc., en augmentant de $1/10$ de cmc. chaque fois, sans dépasser 1 cmc.

Ils ne font une nouvelle injection que lorsque la réaction provoquée par la précédente a disparue et ils se guident sur les réactions du malade pour augmenter ou diminuer les doses.

Dans les urticaires, l'œdème de Quincke, ils diminuent le taux de la dilution et emploient celle à $1/1000$ et même, à $1/100$ dans les migraines et les insuffisances d'origine allergique.

Ils poursuivent le traitement même après guérison apparente et font en moyenne 20 à 25 injections, au rythme de deux ou trois injections par semaine.

MM. Roger et Clément Simon commencent par faire trois injections intra-dermiques de 1 cmc. avec des dilutions de concentrations croissantes : $1/1.000.000$, $1/100.000$ et $1/10.000$ espacées de trois à quatre jours, puis ils emploient la voie sous cutanée au rythme de deux injections par semaine de 1 cm. de la dilution à $1/10.000$.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Devant les résultats thérapeutiques obtenus tant en France qu'à l'étranger, par les injections de substance P, extraite des urines de malades dont l'équilibre humoral instable se traduit par des accidents paroxystiques, tels que : urticaire, eczéma, asthme, nous avons essayé nous-mêmes cette nouvelle thérapeutique chez des enfants atteints de maladies d'origine allergique.

Nous avons soumis au traitement par les injections de substance P, des enfants atteints d'urticaire (3 cas), d'eczéma de la face (3 cas) et de prurigo strophulus (5 cas).

Nous avons employé la technique d'extraction de M. Thiers; avec la poudre blanche ainsi obtenue, nous avons fait des solutions à 1 pour 100, dans la solution de composition suivante :

PO' KH ²	3 gr. 63
PO' Na ⁺	14 gr. 31
Na Cl	50 gr.
Eau	Q. S. 1000 cmc

qu'emploie aussi M. Thiers.

Nos malades ont été traités uniquement par voie intradermique. La première injection a été faite à la dose d'une goutte en augmentant d'une goutte à chaque nouvelle injection, s'il n'y a pas de réaction cutanée, ni générale.

Le nombre d'injections a été de 10 à 15 de moyenne, à raison de 2 injections par semaine.

OBSERVATION n° 9

Maurice A..., 18 mois, est amené à la consultation le 8 octobre 1935, pour de l'urticaire qui a débuté il y a deux mois et qui évolue par poussées. Nous ne trouvons pas de cause alimentaire, toutefois on surveille le régime alimentaire de l'enfant et nous lui faisons prendre du calomel, ce qui n'amène aucune modification de l'urticaire. Nous faisons ensuite, pendant trois semaines de l'hétéro-hémothérapie maternelle, à raison de deux injections par semaine, sans résultat appréciable. On supprime le lait pendant dix jours, l'urticaire persiste. Le 13-12-35, on extrait 12 egr. 5 % de substance P des urines; on entreprend alors, le traitement par les injections de protéose d'Oriel, qui ne donne pas de réaction cutanée, ni générale et n'amène aucune amélioration de l'urticaire.

En résumé : enfant de 18 mois faisant des crises d'urticaire, aucunement amélioré par la substance P.

OBSERVATION n° 10

Robert C..., 13 ans, est amené à la consultation au mois de mars 1936, pour de grosses poussées d'urticaire qui ont débutées il y a deux mois. Quand nous voyons l'en-

fant, il est en pleine éruption et de plus il présente un dermographisme très marqué. Le régime alimentaire n'amène aucune modification.

Le 12-5-36, on extrait des urines de ce malade 57 cgr, 3 % de substance P. Nous pratiquons dix injections intra-dermiques de substance d'Oriel qui amènent rapidement une amélioration considérable de l'urticaire.

A la troisième injection, on note une réaction érythémateuse de la taille d'une pièce de 1 franc. Pour la quatrième injection, on reste à la dose précédente de trois gouttes, comme il n'y a pas de réaction cutanée, on augmente à la cinquième injection d'une goutte, soit quatre gouttes : on note de nouveau une réaction cutanée identique à la précédente; à la sixième injection (quatre gouttes) pas de réaction cutanée, on augmente alors d'une goutte régulièrement sans qu'il y ait de réaction cutanée, ni générale jusqu'à la dixième injection.

Malheureusement, l'enfant est parti en préventorium et n'a pu être suivi.

En résumé : enfant de 13 ans, urticarien très amélioré à la suite du traitement par la substance P. De plus cette observation est intéressante, du fait que c'est le seul malade chez lequel nous avons obtenu des réactions cutanées.

OBSERVATION n° 11

Carmen B..., 13 ans 1/2, est amenée à la consultation au mois de décembre 1934 pour de l'urticaire ne paraissant pas en rapport avec l'alimentation, mais subissant des poussées très intenses au moment des règles s'accompagnant d'insomnie complète déterminée par le prurit. La fillette est réglée depuis le mois de février, ses règles sont extrêmement abondantes et durent huit à dix jours, chaque fois.

A l'examen, nous constatons la présence d'un corps thyroïde visible et palpable, un tremblement fin des extrémités, des reflexes exagérés et une tachycardie légère (96). Le métabolisme basal est diminué de 18 %. L'examen du sang et de la formule leucocytaire sont normaux. Le temps de coagulation et le temps de saignement sont normaux. Un traitement par l'hyposulfite de magnésium intra-veineux et de lipoides ovariens, puis une série d'injections auto-hémothérapiques amènent peu de modification.

On extrait le 7-5-35 : 57 cgr. 9 de substance P. Nous entreprenons un traitement par voie intra-dermique avec la protéose d'Oriel.

Nous ne constatons pas de réaction cutanée, ni générale.

Les règles sont toujours extrêmement abondantes, mais l'urticaire paraît nettement influencé, il n'y a plus que quelques éléments urticariens rares et disséminés sur le corps. Mais cette amélioration est passagère et les grandes poussées d'urticaire reviennent au mois d'octobre, à l'occasion des règles.

Le métabolisme basal montre une diminution de 24 % sur la normale le 11-6-35.

Nous pratiquons ensuite 12 injections d'extrait splénique au mois d'octobre 1935 qui n'améliore pas la maladie; puis trois séries d'auto-sérothérapie, mais chaque prise de sang détermine une grande poussée d'urticaire, dont certains éléments sont purpuriques. Nous recommençons une deuxième série d'injections de substance d'Oriel après avoir extrait : 43 cgr. 7 % de protéose des urines de notre malade, en janvier 1936, mais cette fois, nous ne constatons pas d'amélioration.

Enfin, au mois de mars 1936; nous pratiquons des intra-dermo-réactions avec de l'extrait ovarien total du corps jaune et de la folliculine; seul l'extrait ovarien

total donne une réaction cutanée positive. Nous pratiquons, alors une série d'injections intra-dermiques avec de l'extrait ovarien total en commençant par une goutte et en augmentant d'une goutte à chaque nouvelle injection jusqu'à huit gouttes.

Le traitement par l'extrait ovarien total amène une amélioration considérable de l'urticaire.

La fillette revue au mois de novembre 1936 n'a plus, d'urticaire, mais les règles sont encore très abondantes. Le métabolisme basal est revenu à la normale. Les urines contiennent encore 23 cgr. % de substance d'Oriel.

En résumé : enfant de 13 ans 1/2 présentant de l'insuffisance ovarienne et faisant de grosses poussées d'urticaire au moment des règles : améliorée très passagèrement par la substance P lors d'une première série, mais restant inchangée lors d'une deuxième série, et guérie à la suite d'un traitement par l'extrait ovarien total, en injections intra-dermiques.

OBSERVATION n° 12

Alphonse M..., né le 7 mai 1934, est amené à la consultation au mois d'avril 1935, pour un eczéma de la face dont le début remonte à quelques jours après la naissance. L'enfant est né à terme, allaitement artificiel au lait de vache et lait concentré stérilisé. L'enfant amaigri présente un eczéma de la face crôteux, des papules strophulus disséminées sur tout le corps qui évoluent par poussées irrégulières, les selles présentent les aliments mal digérés, enfin l'enfant fait des poussées fébriles fréquentes, nous pratiquons une cuti-réaction à la tuberculine qui est négative. L'examen somatique ne

montre rien d'anormal, on supprime le lait, ce qui amène une amélioration passagère, en même temps on donne de la pepsine et de la pancréatine. On recommence alors à donner du lait en commençant par une goutte et en augmentant progressivement la dose de lait ingéré, une cuillerée à café de lait est bien supporté, mais quand on arrive à donner une cuillerée à soupe, on assiste à une poussée très intense d'eczéma.

Au mois de juin 1935, on extrait 18 cgr. de substance P des urines et on entreprend un traitement par voie intra-dermique qui ne donne pas de réaction cutanée, ni générale. Après dix injections, nous abandonnons le traitement, l'eczéma restant inchangé. Nous n'avons revu l'enfant qu'au mois de février 1937 l'eczéma et le strophulus ayant continués à évoluer par poussées irrégulières. Nous essayons ensuite, une désensibilisation au lait par voie intra-dermique : une goutte, puis deux gouttes, quand on injecte deux gouttes de lait, on a une réaction locale assez intense; cependant on pratique six injections de deux gouttes, ce qui déclanche une nouvelle poussée de strophulus et d'eczéma.

En résumé : enfant de 9 mois présentant un eczéma de la face d'origine lactée et des poussées des trophulus aucunement amélioré par la substance d'Oriel.

OBSERVATION n° 13

Jacques P..., né le 1^{er} février 1934, est amené à la consultation, le 2 novembre 1935 pour un eczéma de la face qui a débuté au mois de février 1935. L'enfant amaigri (il pesait 12 kgr. à un an et pèse 11 kgr. 5 à 18 mois) n'a pas été amélioré par un régime alimentaire trop sévère. Les urines sont recueillies et on extrait 10 cgr. 6 % de

substance P le 2-11-35; le traitement entrepris avec la substance d'Oriel, n'amène aucune amélioration, ni de réaction cutanée ou générale.

Ensuite, l'enfant a été traité par six injections intramusculaires de sang maternel de 5 cm³, à raison de deux injections par semaine et un centigramme de calomel, pendant les trois premiers jours de la semaine, de plus application locale de pommade à l'ichtyol.

Amélioration très rapide et guérison.

En résumé : enfant de 21 mois, présentant un eczéma de la face, aucunement amélioré par la substance d'Oriel et guéri par l'hétéro hémothérapie maternelle associée au calomel.

OBSERVATION n° 14

Marcel N..., né le 4 janvier 1934, est amené à la consultation le 5 décembre 1935 pour un eczéma de la face qui a débuté deux mois et demi après la naissance et a évolué par poussées successives. L'enfant est né à terme, a été nourri au sein jusqu'à l'âge de trois mois, puis allaitement mixte jusqu'à cinq mois, enfin allaitement au lait de vache; premières bouillies à l'âge de 11 mois seulement, l'enfant a eu sa première dent à 8 mois. Quand nous voyons l'enfant pour la première fois il pèse 14 kgr. 700, il présente une éruption érythémato-papuleuse et croûteuse des joues, du menton et du front, et de nombreuses cicatrices de grattage. Suppression du lait et des œufs, application de pâte à l'eau : l'eczéma devient sec et croûteux. Le 18-11-35 on extrait des urines 20 egr. 2 ‰ de substance d'Oriel et on entreprend un traitement par injections intra-dermiques de substance P pendant

sept semaines, le malade a reçu 15 injections. Pas de réaction cutanée ni générale.

De plus application locale de pommade au goudron.

Nous revoyons l'enfant le 18-1-36 : grosse amélioration locale, il reste seulement quelques éléments secs et croûteux qui ne tardent pas à disparaître dans les jours qui suivent.

Les urines examinées ont montrées :

le 18-11-35 : 20 cgr. 2 % de substance d'Oriel.

le 4-12-35 : 6 cgr. 7 — —

le 22- 1-36 : 25 cgr. — —

le 26- 1-36 : 25 cgr. — —

L'enfant est revu au mois de novembre 1936, il n'a plus d'eczéma, mais a fait une nouvelle poussée au mois d'août 1936, après changement de régime probablement; celle-ci a cédée à la reprise d'un régime alimentaire plus sévère.

Les urines montrent seulement 2 cgr. % de substance P le 17-11-3.

En résumé : enfant de 22 mois présentant un eczéma de la face guéri par la substance P mais faisant une récédive 8 mois plus tard qui a cédée à la reprise du régime alimentaire.

OBSERVATION n° 15

Annette B..., 7 ans, est amenée à la consultation, au mois de novembre 1935, pour des papules de strophulus disséminées sur tout le corps qui ne cèdent pas à l'institution d'un régime alimentaire. La quantité de substance P extraite des urines est de :

3 cgr. 2 % le 2-11-35.

7 cgr. 2 % le 7-11-35.

Nous pratiquons dix injections intradermiques de substance d'Oriel qui n'amènent aucune amélioration, il n'y a pas de réaction cutanée, ni générale.

En résumé : enfant de 7 ans présentant des poussées de strophulus aucunement améliorée par les injections de protéose d'Oriel.

OBSERVATION n° 16

Nicole L., née le 9 février 1933, est amenée le 7 novembre 1935 à la consultation pour des poussées de strophulus.

On extrait le 10-11-35 : 14 cgr. 8 % de substance P des urines.

Le traitement entrepris avec la protéose d'Oriel n'amène aucune amélioration, l'enfant continuant à faire des poussées de strophulus, malgré un régime alimentaire approprié.

En résumé : enfant de 2 ans et demi faisant des poussées de strophulus, aucunement améliorée par les injections de substances d'Oriel.

OBSERVATION n° 17

Jean R., né le 22 décembre 1933, est amené à la consultation le 22 novembre 1935, pour des poussées de prurigo-strophulus qui reviennent tous les mois, malgré un traitement par le calomel et un régime approprié. La première poussée de prurigo a eu lieu au mois de juillet 1935.

Des urines, on extrait la substance d'Oriel :

le 7-12-35 : 11 cgr. 2 % de substance P

le 12-12-35 : 11 cgr. 2 % —

Nous pratiquons quinze injections intradermiques de protéose d'Oriel, nous obtenons une amélioration notable : une grosse diminution en quantité et en fréquence des poussées de prurigo-strophulus; il n'y a pas eu de réaction cutanée, ni générale.

Le 25-1-36 : les urines renferment 20 cgr. % de substance P.

L'enfant a eu après le traitement deux poussées légères de prurigo-strophulus aux mois de février et d'avril 1936.

Depuis le mois d'avril jusqu'au mois de janvier 1937, l'enfant n'a pas fait de nouvelle poussée de prurigo-strophulus.

En résumé : enfant de 2 ans faisant des poussées de prurigo-strophulus, très nettement amélioré par les injections de substance P, mais, faisant deux rechutes secondairement.

OBSERVATION n° 18

Muguette M..., 10 ans, est amenée à la consultation, le 18 janvier 1936, pour des poussées de strophulus survenant toutes les trois semaines environ et un œdème rouge du membre inférieur gauche avec cyanose qui apparaît brusquement le matin et disparaît progressivement en un ou deux jours sans traitement et sans laisser de séquelles. Quand nous voyons l'enfant, c'est la cinquième fois que cet œdème survient. L'examen somatique ne révèle pas la cause de cet œdème. Pourtant, on trouve des traces d'albumine dans les urines et 40 cgr. % de

substance P, le 21-1-36. Nous entreprenons un traitement par injections intra-dermiques de protéose d'Oriel, il n'y a pas de réaction cutanée ou générale. Le strophulus ne semble pas influencé par le traitement. Nous avons revu l'enfant au mois de mai, à ce moment l'œdème du membre inférieur a complètement disparu, et nous trouvons 27 cgr. % de substance P dans les urines le 19-5-36. Mais le strophulus continue à évoluer par poussées malgré un régime approprié et du calomel.

En résumé : enfant de 10 ans, présentant du strophulus, restant inchangé à la suite du traitement par la substance P.

OBSERVATION n° 19.

Simone P..., née le 29 mars 1932, est amenée à la consultation, au mois de janvier 1936, pour du strophulus qui a débuté il y a une semaine. On extrait 22 cgr. 3 % de substance P des urines et on entreprend un traitement avec la substance P ce qui n'amène aucune amélioration malgré un régime alimentaire approprié.

En résumé : enfant de 3 ans et demi faisant une poussée de strophulus qui continue à évoluer malgré un traitement par la protéose d'Oriel.

RESULTATS

Sur ces onze observations d'enfants traités par la substance P, nous avons constaté : sept échecs complets; une guérison dans un cas d'eczéma de la face

(obs. n° 14), toutefois l'enfant a fait une récurrence huit mois plus tard, après changement de régime probablement; celle-ci a cédée à la reprise d'un régime alimentaire plus sévère; deux améliorations notables : la première chez un urticarien (obs. n° 10), la deuxième chez un enfant faisant des poussées de strophulus (obs. n° 17), cependant cet enfant a fait secondairement deux nouvelles poussées légères de strophulus; enfin une amélioration très passagère (obs. n° 11).

Toutefois nous n'avons obtenu que chez un seul de nos malades des réactions cutanées positives (obs. n° 10) et fait intéressant cet enfant a été très amélioré par la substance d'Oriel.

CONCLUSIONS

I. — Les travaux d'Oriel ont abouti à la découverte d'une substance spéciale dans les urines de malades allergiques. Cette substance qu'il désigne sous le nom de substance P, appelée aussi protéose d'Oriel, est émise dans l'urine au cours des crises allergiques.

II. — a) Diverses méthodes d'extraction permettent de mettre en évidence la substance P dans les urines.

Oriel part du principe que cette substance est soluble dans l'éther en milieu acide, d'où elle peut être précipitée par l'alcool. Avec le précipité obtenu, il fait des dilutions dans une solution alcaline phénolée.

M. Thiers de Lyon a modifié un peu la technique d'extraction d'Oriel, car il remarqua que la substance P n'est pas entièrement soluble dans l'éther et se trouve en partie contenue dans le dépôt mucilagineux formé dans l'extract éthéré et décanté dans la méthode d'Oriel. Après avoir fait une extraction éthérée en milieu acide, on évapore l'éther, puis la substance est précipitée par l'alcool au pH de la phénolphtaléine. Enfin M. Thiers n'emploie pas de solution

phénolée pour faire les dilutions de la substance P. Cette méthode présente l'avantage d'obtenir un produit toujours « propre » avec lequel les réactions cutanées violentes tendent à disparaître, sans que les effets thérapeutiques soient diminués. Nous avons employé la méthode d'extraction de M. Thiers, pour recueillir la substance P dans l'urine de nos malades.

b) La substance P est douée de diverses propriétés physiques et chimiques sur lesquelles les divers auteurs qui les ont étudiées ne sont pas absolument d'accord, car suivant les méthodes d'extraction, ils obtiennent un produit dont la désintégration poussée plus ou moins, ne donnent pas les mêmes réactions de précipitation.

Cependant, Oriel a pu dissocier ce complexe azoté et nous pouvons conclure, d'après la nomenclature de chimie biologique que la substance P est un phosphoprotéide.

c) La substance P est caractérisée essentiellement par ses propriétés biologiques bien définies.

Elle a la valeur d'un antigène, cet antigène est spécifique et ses propriétés antigéniques n'existent que pendant la crise allergique.

d) La substance P injectée par voie sous-cutanée ou intra-dermique peut amener des réactions diverses de l'organisme, il s'agit de :

— Soit des *réactions locales* cutanées, toujours négatives chez le sujet normal, mais cependant pas

constamment positives chez les malades en état d'allergie; d'ailleurs il n'est pas nécessaire d'obtenir des réactions cutanées positives pour espérer un bon résultat thérapeutique.

— Soit, des *réactions d'ordre général* : quelquefois un simple malaise, parfois un grand choc, soit une *réaction focale* : c'est-à-dire une recrudescence des symptômes présentés par le malade.

III. — Intérêt diagnostic de la substance P. :

Les réactions à la substance P servent d'épreuve, elles permettent quelquefois de déterminer, si tel malade est en état d'allergie ou non.

Nous avons essayé de voir, chez des enfants porteurs d'angines diphtériques et traités par du sérum antidiphtérique si le dosage quotidien de la quantité de substance P émise dans les urines, permettait de prévoir la survenue ou non d'accidents sériques.

Sur 8 cas, 4 seulement ont fait des accidents sériques et nous avons vu que d'après la quantité de substance P émise quotidiennement dans les urines, il est impossible de prévoir si l'enfant auquel on a injecté du sérum fera ou non des accidents sériques.

IV. — Intérêt thérapeutique :

Connaissant les propriétés biologiques de la substance P, Oriel et Barber l'utilisèrent en thérapeutique comme agent de désensibilisation spécifique.

Leurs résultats sont très beaux dans les dermatoses allergiques et dans l'asthme.

Les divers auteurs qui ont ensuite étudié la substance P, ont obtenu des résultats très variés. Pour de nombreux auteurs, les résultats sont extrêmement intéressants, sans toutefois être aussi brillants que ceux obtenus par Oriel.

En France, l'Ecole lyonnaise a obtenu de très bons résultats.

Nous avons traité 11 enfants atteints de dermatoses allergiques.

Nous avons eu 7 échecs; une guérison, mais l'enfant a fait une récurrence secondairement; 2 améliorations notables et une amélioration tout à fait passagère.

Nous voyons donc, que chez nos petits malades, le traitement par la substance Pn n'a pas donné de très bons résultats dans l'ensemble.

Nous constatons une amélioration chez trois de nos malades, mais cette amélioration n'est que passagère; les guérisons ne sont pas définitives, car la substance d'Oriel ne modifie pas le terrain humoral instable sur lequel éclate les accidents allergiques.

Mais la théorie d'Oriel apparaît intéressante par plus d'un point, cependant on ne saurait fonder sur sa méthode thérapeutique des espoirs illimités. D'ailleurs, il semble qu'on doive l'envisager comme une méthode sensiblement analogue à l'auto-ourotérapie de Jausion.

Cette méthode qui dans bien des cas a donné d'ex-

cellents résultats à son auteur dans les dermatoses allergiques suintantes, est une méthode de désensibilisation, reste bien qu'empirique un procédé simple, et plus accessible aux praticiens que la méthode d'Oriel plus scientifique.

Vu :

Le Président de la Thèse,
LOEPER.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

PUBLICATIONS FRANÇAISES

- LÆPER et TONNET. — Recherches sur le précipité alcoolique des urines. *Compte Rendu Soc. Bio. de Paris*, 1914, t. LXXVI, p. 649.
- P. SAVY, H. THIERS et WEIGERT. — Déséquilibre neuro-végétatif avec dermographisme. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 17, juin 1933, in *Lyon Médical*, 1922, p. 692.
- J. GATE, H. THIERS, P. GUILLERET et J. CHARPY. — Note préliminaire sur l'emploi thérapeutique de la protéose d'Oriel en dermatologie. *Réun. Derm. de Lyon*, 29 juillet 1933. *Bull. de la Soc. F. D. S.*, p. 1228.
- H. THIERS. — Technique modifiée d'extraction de la protéose d'Oriel. *Réun. Derm. de Lyon*, 29 juin 1933; *Bull. de la S. F. D. S.*, p. 1233.
- FEUILLASTRE. — Thèse de Paris, 1933.
- JAUSION. — A propos de l'élimination dans l'urine des migraïneux de principes hypophysaires et de la substance d'Oriel. L'intérêt de l'auto-ourothérapie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 déc. 1933, p. 1622.

J. GATE, H. THIERS, P. CUILLERET et J. CHARPY. — Nouvelles observations sur l'emploi de la substance P. d'Oriel en dermatologie. *Réun. Derm. de Lyon*, 18 janvier 1934; *Bull. de la S. F. D. S.*

CHARPY. — La substance d'Oriel dans les maladies allergiques (dermatoses en particulier). Thèse de Lyon 1934.

SAVY et THIERS. — Traitement des accidents de sensibilisation aurique au cours du rhumatisme chronique. *Congrès du Rhumatisme d'Aix-les-Bains*, 1934.

CORDIER et ENSELME. — *S. M. H.*, Lyon, Mars 1934; in *Lyon Médical*, p. 171.

GATE, THIERS, CUILLERET et CHARPY. — Un nouveau test de l'allergie médicamenteuse : mise en évidence de la Substance d'Oriel. *V. Cong. Derm. et Syph. Langue française*, Lyon, 1934.

GATE, THIERS, CUILLERET et CHARPY. — La substance d'Oriel dans le traitement des accidents allergiques de la chimiothérapie anti-syphilitique. *Ibid.*

SAVY et THIERS. — La Substance d'Oriel dans le traitement des états allergiques. *La Presse Médicale*, 15 nov. 1934.

THIERS. — Méthode permettant d'extraire des urines un corps jouissant des propriétés biologiques de la substance P d'Oriel. *Soc. Biol. de Lyon*, 19 nov. 1934, *C. R. Soc. Bio.*, p. 940.

SABY, RAYMOND et PAUPARD. — *Réunion Derm. de Lyon*, Décembre 1934.

SAVY et THIERS. — Allergie digestive et substance d'Oriel. *Rev. Méd. Chir. des maladies du foie*, janv.-Fév. 1935.

- CHARPY. — Un nouveau procédé de traitement et d'étude des états de sensibilisation : la substance urinaire d'Oriel. *La Bourgogne Médicale*, fév. 1935.
- CLÉMENT SIMON. — Sur la substance d'Oriel. *Le Bulletin Médical*, 16 fév. 1935.
- SABY, RAYMOND et PAUPARD. — Note au sujet de quelques résultats expérimentaux concernant la substance P, *Réunion Derm.* du 15 fév. 1935. *Bull. de S. D. S.*, mars 1935.
- CHARPY. — Contribution à l'étude des réactions secondes allergiques par la recherche de la substance d'Oriel. *Réun. Derm.* du 15 février 1935. *Bull. de Soc. de Derm. et Syph.*, mars 1935.
- J. CHARPY. — Une nouvelle méthode d'analyse et de traitement des états allergiques en dermatologie. La substance urinaire d'Oriel. *Ann. de dermat. et syph.* n° 4, avril 1935.
- Mlle DEVILLERS. — Extraction de la substance d'Oriel. *Soc. Med. Chir. des Hôp. Libres*, Séance du 6 mars 1935. *Arch. hospitalières*, n° 4, avril 1935.
- CLÉMENT SIMON. — Remarques sur la substance d'Oriel et sur ses rapports avec l'homœopathie. *Soc. Med. Chir. des Hop. Libres*, séance du 6 mars 1935. *Arch. Hospitalières*, n° 4 avril 1935.
- M. RENAUD. — Substance d'Oriel et sensibilisation. *Revue Critique de Pathologie et de Thérapeutique*, n° 1, avril-mai 1935.
- SABY et RAYMOND. — La substance d'Oriel, sa place parmi les méthodes de désensibilisation. *Arch. de Med. et de Pharm. Mil.* : octobre 1935.

- J. GATE, H. THIERS et P. CUIILLERET. — La substance d'Oriel en dermatologie. *Gaz. Med. de France et des Pays de Langue Française*, 15 décembre 1935.
- LEVRAT. — Maladies allergiques et thérapeutiques par la substance d'Oriel. *Soc. de Med. Chir. et Pharm. de Toulouse*, Séance du 9 juillet 1935. *Toulouse Médical*, 15 décembre 1935.
- J. ROYER. — La substance d'Oriel en dermatologie, *Thèse* Paris 1935.
- ZORN et A. LABOURGADE. — A propos de la substance d'Oriel. *Réun. Derm. de Strasbourg*. Séance du 17 novembre 1935. *Strasbourg Médical*, n° 3, 25 janv. 1936.
- HERSAU RABITZ. — Contribution à l'étude de la substance d'Oriel. *Thèse* de Paris 1936.
- P. SAVY et H. THIERS. — Les réactions générales au cours du traitement par la substance d'Oriel. *Journ. de Med. de Lyon*, 20 avril 1936, p. 283.
- SENDRAIL et RIBOULET. — *Soc. de Med. de Toulouse*, mars 1936.
- C. VAILLE. — La Protéose d'Oriel. *Bulletin des Biologistes pharmaciens*, n° 32, 1936.
-

PUBLICATIONS ÉTRANGÈRES

- BARBER et ORIEL. — A clinical and biological Study of allergy. *The Lancet*, t. CCVX, 1928, p. 1009 et 1064.
- ORIEL et BARBER. — A proteose in the urine excreted in anaphylactic and allergic conditions. *The Lancet*, t. CCXIX, 2 août 1930, p. 231.

ORIEL. — Communication in Proc. Roy. Soc. Med. Sec. Derm., t. XXIV, 1931, p. 55.

— Quelques facteurs chimiques de l'allergie en général et de l'asthme en particulier. *Premier Congrès International de l'asthme*, Le Mont-Dore, 1932, p. 409.

— Further observations on the biochemistry of asthmatic conditions. With special references to the urinary Proteose, *The Lancet*, 19 août 1933, p. 406.

FREEMANN. — Specificity of the Proteose, intradermal reactions. *The Lancet*, t. CCXXII, 12 Mars 1932, p. 561.

Controverses entre ORIEL et BARBER d'une part, FREEMAN d'autre part, dans *The Lancet*, t. CCXXI, 1931, p. 1212 (FREEMANN). p. 1266 (BARBER), p. 1267 (ORIEL), p. 133 (FREEMAN).

Controverses entre ORIEL, WYEOMAN, S. MILLER, R.-P.-J. RUTHERFORD, J.-L. WESLEY SMITH, d'une part, et d'autre part FREEMAN, Alfred BROWN et MUNRO, *The Lancet*, t. CCXXII, p. 1303, p. 1261, p. 1304.

Comptes rendus de la Société Royale de Médecine. *The Lancet*, 12 mars 1932, p. 570.

MURRAY (Lyon), PERCIVAL et STEWART. — *British Med. J.*, 1932, p. 136.

CONYBEARE. — *Guy's Hospital Rep.*, t. XXXI, 1931, p. 458.

W. DARLEY et R. WHITEHEAD. — *Proc. Exp. Biol. and Med.*, t. XXVIII, 1931. p. 668. *Colorado Med.* Juillet 1931, p. 296.

N. BURGESS. — *Brit. Med. Journ.*, 1932, p. 3. 7

BRUCE PEARSON. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, t. XXV, 1932, p. 1458.

- W. DARLEY et WHITEHEAD. — *Anna. Intern. Med.*, t. VI, 1932, p. 389.
- R. L. H. MINCHIN. — *Brit. Med. Jour.*, juillet 1932, p. 97.
- L. MILLS et G. MARTYN. — *Tr. Sect. Ophta. A. M. A.*, 1932, p. 83.
- W. STORM VAN LEUWEN et J. VAN NIEK. — *Ztschr. f. Immunitätsforsch u exper. Thérap.*, 1932, p. 479.
- R. S. TTEEL. — *M. J. Australia*, déc. 1932,, p. 800.
- R. S. B. PEARSON. — *Guy's Rosp. Rep.*, janvier 1933, p. 83.
- N. BURGESS. — *Brit. Med. Journ.*, Mai 1933, p. 914.
- F. E. CORMIA. — *Arch. Dermat. et Syph.*, Mai 1933, p. 745.
- F. L. EICHENLAUB. — *Arch. Dermat. et Syph.*, Février 1933, p. 316.
- A. TRASOFF et D. R. MERANZE. — *J. Allergy*, 1933, p. 136.
- L. TUFT et M. BRODSKY. — *J. Allergy*, 1933, p. 534.
- W. T. VANGHAN. — *J. Allergy*, 1933, p. 385.
- R. WHITEHEAD, W. DARLEY et P. A. DICKMAN. — *Colorado Med.*, Février 1934, p. 56.
- P. G. SHUBE. — *New. Englnd J. Med.*, Mars 1934, p. 682.
- J. H. BLACK et B. SHELMIRE. — *J. Allergy*, Mai 1934, p. 373.
- P. FARAGO. — *Orvosi Hetil*, 1934, p. 289.
- SILVESTRINI. — *La Riforma Medica*, mars 1936, p. 387.

